

## 第6回森和英記念計算科学研究会

### 非線形有限要素法の心臓モデルへの実用応用 計算のからくりと心臓の動き

鷺尾 巧<sup>1</sup>, 米田 一徳<sup>2</sup>, 岡田 純一<sup>1</sup>, 杉浦 清了<sup>1</sup>, 久田 俊明<sup>1</sup>

#### 1. 心臓シミュレータ

我々が開発中の心臓シミュレータ“UT-Heart”は、細胞内の各種イオン電流や収縮タンパクの挙動を表す生理学モデルから出発し、内部微小器官もモデル化された“数値細胞”の運動を経て、心筋組織の収縮・弛緩、そして心臓の拍動と血液の拍出、さらには血圧・心電図までを一貫して再現するマルチスケール・シミュレータである<sup>(1)</sup>。

本稿では特に、分子の動きから心臓の拍動までを結びつけるモンテカルロ法と非線形有限要素法を応用したマルチスケール解析手法と、その応用先として先天性心疾患外科手術について述べる。

##### 1.1 心臓シミュレーションの概要

心筋細胞がペースメーカー細胞から伝播してきた刺激によって電気的に興奮すると、細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が高まり、それを引き金として筋線維内の2種のフィラメント間に架橋構造（クロスブリッジ）が形成され、力が発生して心筋が収縮する。この過程は一般に興奮収縮連関と呼ばれ、クロスブリッジの平均濃度や収縮関連分子の平均伸び率を未知数とした時間発展型微分方程式が生理学の分野で提案されている。ところが、そのような平均値を変数とした方程式に、実際にモデル化したいクロスブリッジ形成・解離に関わる確率的挙動、近傍の分子との協調性や個々の分子の伸びに依存した遷移率の非線形性を矛盾なく導入することは非常に困難である<sup>(2)</sup>。

このような問題を取り扱うために、数値細胞内で筋収縮に関わる分子の動きを1つ1つモンテカルロ法で計算し、クロスブリッジ形成～解離の間に分子がフィラメントを引っ張ることによってなした仕事と、それらの分子を含む数値細胞内の有限要素が連続体として成す仕事とが一致するよう運動方程式を立てて連成計算を行う手法を考案した。これにより、協調性や非線形性を有する分子スケールの確率的挙動を、近似を経ずに再現することが可能になった。

以後の節では、UT-Heartにおける筋収縮のモデル化とモンテカルロ-有限要素解析カップリング手法の概要を述べる。

#### 2. サルコメアモデル

##### 2.1 サルコメアとは

心筋細胞は筋線維の束で構成され、筋線維は筋原線維の束で構成されている。その筋原線維は、“サル

---

<sup>1</sup> 東京大学

<sup>2</sup> 富士通株式会社

コメア”と呼ばれる微小な収縮機構が、Z線という構造を挟みながら長軸方向に連なった構造をしている。

サルコメア内では、2重らせん状の細いアクチン・フィラメントペアを3本の太いミオシン・フィラメントが取り囲むような周期的な配列が見られる(図-1)。ミオシン・フィラメント上にはアクチン・フィ

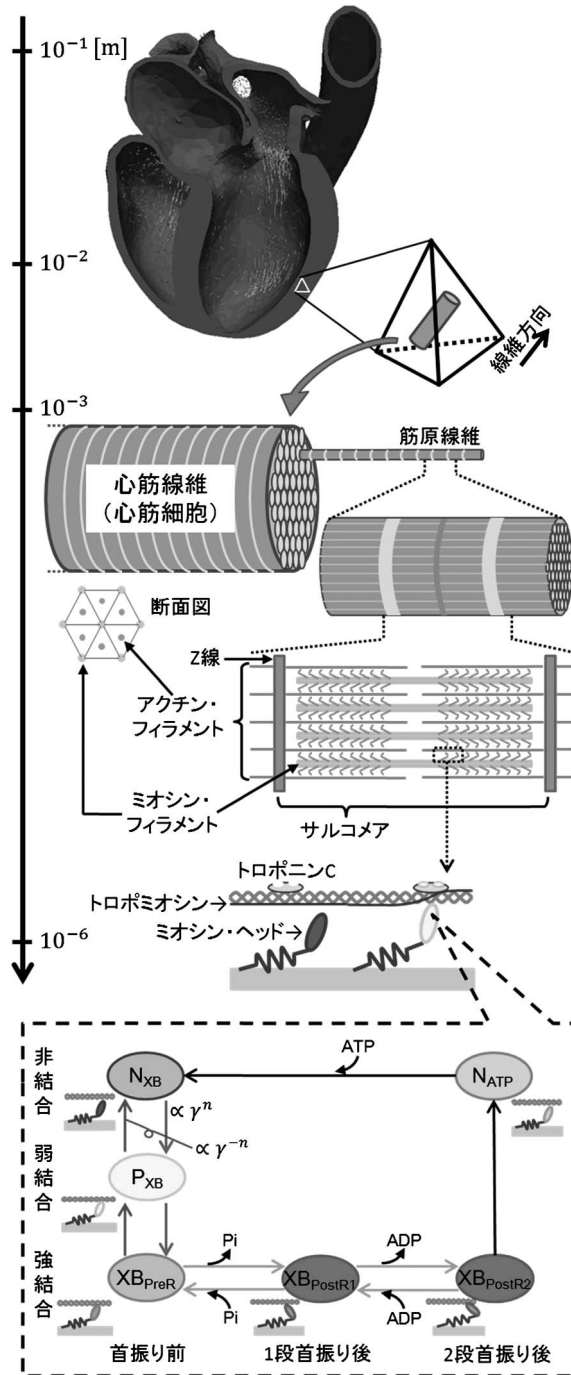


図-1 心臓のマルチスケール・モデル

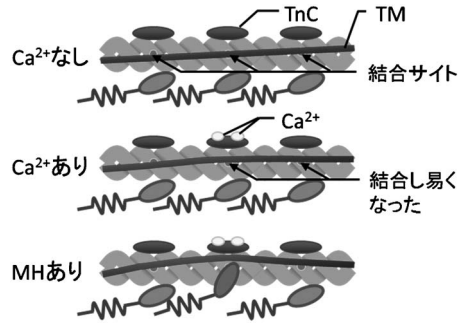


図-2 クロスブリッジ形成の協調性

ラメントと結合するための鍵縄状の構造（先端をミオシン・ヘッド，ひもをミオシン・アームと呼ぶ）が多数存在する。一方，アクチン・フィラメントペアには，ミオシン・ヘッド結合サイトを覆い隠すトロポミオシン（TM）と呼ばれるさらに細いひもが巻きつき，その周囲には  $\text{Ca}^{2+}$  結合時にトロポミオシンを動かしてミオシン・ヘッド結合サイトを顕わにするトロポニン C（TnC）が点在する。このトロポニン C の働きにより，結合サイトが顕わになっていると，クロスブリッジが形成されやすくなる。また，ある結合サイトにミオシン・ヘッドが結合すると，トロポミオシンがさらに押し退けられて，近傍の結合サイトも露になる。この仕組みがクロスブリッジ形成・解離の協調性を生み出していると考えられている。（図-2）

モデル化の際には，この構造に加え，結合したミオシン・ヘッドが首振り運動を行うことによってミオシン・アームが伸び，収縮力が発生すると仮定する首振り仮説を採用している。

## 2.2 サルコメアのモデル化

我々のサルコメア・モデルは，ミオシン・フィラメント，アクチン・フィラメントペアで構成された半サルコメアを対象としている。これは，サルコメアが Z 線を挟んで対称な構造をしているためである。この半サルコメアにおいて首振り仮説に基づき，ミオシン・フィラメント上のミオシン・ヘッドには 6 状態遷移モデルを，アクチン・フィラメント上のトロポニン C/トロポミオシンには 3 状態遷移モデルを採用した（図-1）。これらの状態遷移モデルには，次の 2 つの特徴がある。

1 つ目は，ミオシン・ヘッドのクロスブリッジ形成・解離の遷移率が，近傍の分子の状態の影響を受けて変化する協調性（図-2）を導入した点である。具体的には，パラメータ  $\gamma$  ( $=40$ ) と着目するミオシン・ヘッドの両隣でのクロスブリッジ数  $n$  ( $=0, 1$  または  $2$ ) を用いて，クロスブリッジ形成方向（図-1 赤矢印）の遷移率は  $\gamma^n$  に比例した値，クロスブリッジ解離方向（図-1 青矢印）の遷移率は  $\gamma^{-n}$  に比例した値に設定している。これにより， $n$  が大きいほどクロスブリッジを形成しやすく，かつ，解離しにくくなる。

2 つ目は，マクロ・スケールからの影響によってミオシン・ヘッドの首振りの遷移率が変化する点である。今，エネルギーの観点からクロスブリッジ・サイクルを考えてみると，ミオシン・ヘッドは解離時に ATP を供給され，首を振る際には ATP の加水分解エネルギーをアームの歪みエネルギーに変換して収縮力を発生させている。つまり，首振りエネルギー変換過程であり，そこに統計力学的矛盾があってはならない。そのため，首振り確率をミオシン・ヘッドに蓄えられている内部エネルギー  $U$  とアームの歪みエネルギー

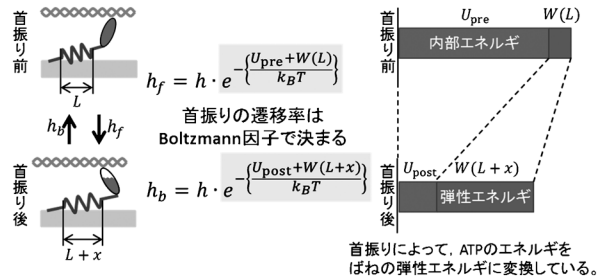
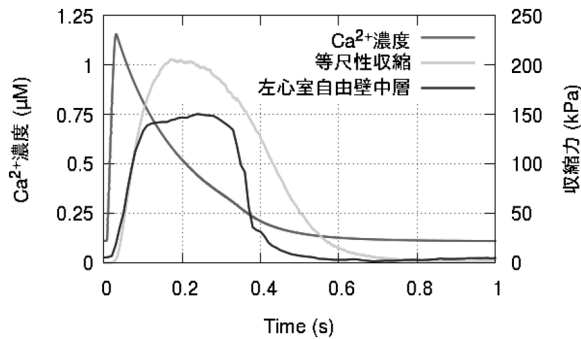


図-3 首振りの遷移率とエネルギーの関係


 図-4  $\text{Ca}^{2+}$  濃度と収縮力の時間変化

ギ  $W(L)$  から定められる Boltzmann 因子を基に決定している (図-3)。ここで、アーム長  $L$  は、ミオシン・ヘッド結合時の初期長  $x_{\text{init}}$ 、首振りによる伸び  $x_{\text{swing}}$ 、結合後のフィラメント間すべり速度  $\dot{u}$  を用いた次の式で決まる。

$$L(t) = x_{\text{init}} + x_{\text{swing}} - \int_{t_{\text{bind}}}^t \dot{u}(\tau) d\tau \quad (1)$$

すべり速度  $\dot{u}$  は、マクロ・スケールの連続体としての線維方向  $f$  に沿った短縮速度から決まるので、結果的にマクロ・スケールの動きが間接的にアーム長を変化させ、首振り確率をも変化させる。

これらの近傍分子との協調性およびすべり速度依存性を導入した上で個々の状態遷移をモンテカルロ法で計算すると、従来のモデルでは再現が困難であった現象を直接的にシミュレートできる。例えば、図-4 の赤線は標準的な生理学モデルから生成された細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の時間変化である。これを現状のモデルに入力した時、筋肉の線維方向の長さを一定に保った場合 (等尺性収縮) の収縮力の変化を緑線で、拍動する心臓から選び出した数値細胞モデル内で生成された収縮力の履歴を青線で示した。これらの履歴には、協調性の効果による、収縮初期の急激な  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇に対する緩やかな収縮力の上昇と、弛緩時の緩慢な  $\text{Ca}^{2+}$  濃度降下に対する迅速な収縮力の低下が認められる。特に、拍動のように収縮運動を伴う場合には、フィラメント間のすべり運動でアームの伸びが短縮され、図-3 の原理により首振り遷移率が上昇するためにクロスブリッジ・サイクルが短くなり、より迅速に弛緩する。このような関係は「力と短縮速度の関係」として古くから知られているが、我々のアプローチにおいては分子の運動原理に基づいて自然に再現できる。さらに、放出された  $\text{Ca}^{2+}$  を全て回収しなくても、協調性によって力が 0 に近い状態に

なる現象（相転移）も自然に再現できている。

### 3. マクロレベルとの連成

#### 3.1 MC-FEM カップリング手法

前節で説明した通り、サルコメア内の収縮関連分子の挙動はモンテカルロ法で計算されるが、一方でマクロな心筋の動きは非線形有限要素解析で計算されている。この2種類の計算手法を結びつける際、問題となるのが時間刻み幅（有限要素解析の $\Delta T$ とモンテカルロ法の $\Delta t$ ）の大きなギャップと、サルコメア内のクロスブリッジ形成状態と心筋の連続体としての剛性との適切な関連づけである。モンテカルロ法においては、各時間ステップにおいて「遷移率 $\times \Delta t$ 」が1を超えてはならないので、 $\Delta t$ を数マイクロ秒のオーダー程度に短くしなければならない。一方、有限要素解析においては陰解法を適用しているため、各時間ステップにおいて大規模な線形方程式を解く必要があり、安定な解析が可能な範囲内で $\Delta T$ をできるだけ大きくしたい。つまり、 $\Delta T$ を $\Delta t$ のように短くすることは難しい。例えば、実際の計算では $\Delta T = 2.5 \text{ ms}$ 、 $\Delta t = 5 \mu\text{s}$ を採用しており、500倍もの開きがある。したがって、モンテカルロ法の最終ステップにおける状態を有限要素解析で参照するだけでは、 $\Delta T$ の間に起きたクロスブリッジ形成・解離の影響を連続体の剛性に反映できず、正確な解析にならない。そこで、時間刻み幅が大きく異なるモンテカルロ法と有限要素解析を適切にカップリングする連成計算手法を考案した。（図-5）

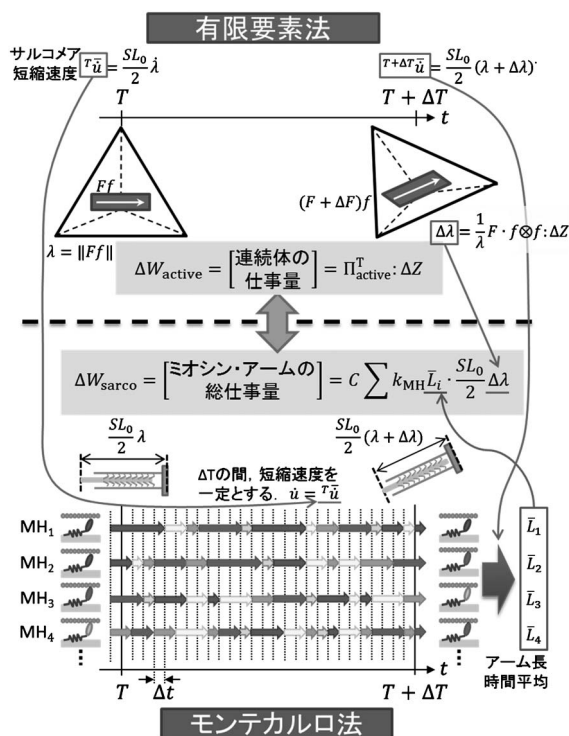


図-5 有限要素法とモンテカルロ法の連成計算

はじめに、時間刻み幅  $\Delta t$  で状態遷移モデルに従って心筋要素内の各ミオシン・ヘッドの動きをモンテカルロ法で計算し、そのクロスブリッジ持続時間を記録しておく。途中、各時点でのアーム長  $L$  が必要になった場合は、 $T\bar{u}$  を式(1)に代入して計算する。モンテカルロ計算が終了した後、連続体の時刻  $T + \Delta T$  における変形を決める際には、クロスブリッジ持続時間と  $T + \Delta T$  における変形速度  $T + \Delta T \bar{u}$  を用いてアーム長  $L$  を再計算し、そこから生じる収縮力を連続体に課す。すなわち、 $L$  の増分からくる収縮力の変化と  $T + \Delta T$  における変形の増分を結びつけて、剛性行列（連続体の変形増分と応力増分を結びつける行列）を計算している<sup>(3)</sup>。

以上の方法で、連続体の微小変形とミオシン・アーム長の微小変化を結びつけ、任意の微小変形による仕事が連続体側とサルコメア側で一致するように連続体に作用させる応力テンソル  $\Pi_{\text{active}}$  を定めている。これにより、比較的大きな時間刻み幅  $\Delta T$  でも安定的に計算を進めることができる。

### 3.2 血流との連成

さて、ここまででサルコメアのモデル化から、サルコメア・モデルのモンテカルロ法と心筋からなる連続体の有限要素モデルとの安定的な連成手法までを説明してきた。ところが、実際の心臓シミュレーションでは、これと血液の流れをシームレスに結び付ける必要がある。

UT-Heart においては、血流はニュートン流体と仮定し、Navier-Stokes 方程式を ALE 有限要素法により心筋の運動方程式と強連成させて解いている。さらに、流体領域の境界には体循環や肺循環を模した適切な回路モデルを接続している<sup>(3)</sup>。

## 4. 心疾患への取り組み

UT-Heart の臨床応用として現在重点的に取り組んでいるものに先天性心疾患がある。この疾患は、生まれながらの心臓奇形に由来するもので、本来は左心室⇒大動脈⇒体循環⇒右心房⇒右心室⇒肺動脈⇒肺循環⇒左心房⇒左心室と直列化しているべき血液循環において、大動脈、肺動脈血管の転移や迎合または狭窄、両心室を隔てる中隔壁の欠損などの理由から動脈血と静脈血の混合が起こり、体に十分な酸素が行渡らなくなる病気である。おおよそ100人に1人の割合で現れる疾患であり、姑息的な手術から幾度ものカテーテル検査を経て根治手術に至るまで多大な負担が患者とその家族および医療従事者にかかっている。現在までに、我々は岡山大学病院心臓血管外科の佐野俊二教授から3症例の患者データを受け取り、術前術後シミュレーションのケーススタディを行っており、術前、術後の症状の再現（血圧、血流、混合血の酸素飽和度、心臓の運動など）に成功している（図-6）。今後の大きな課題として、単心室奇形など患者の心臓が標準形から大きく異なっている場合の心臓壁内の線維方向の同定問題がある。線維方向は心筋細胞の長軸方向に、ひいては筋原線維内のフィラメント方向に対応するものである。現状のモデリティでは生きている心臓の線維方向は観測できないので、標準的な分布を患者の心臓にマッピングして決めている。しかし、単心室や左室と右室が逆転している場合などの線維方向はわかっていない。

もし心臓構造のリモデリングのしくみが解明できれば、それにより線維方向を計算から求めることができるようになる。また、術後予測に関しても、手術によって変化した血液循環や人工血管による心室壁の拘束などが心筋にかかる負荷を変化させるので心臓のリモデリングが促されることになる。さらに幼児の心臓サイズは時間とともに大きくなっていく。したがって、現状では正確な計算ができたとしても、それ

動脈血(赤)と静脈血(青)の混合

手術

血液の流れ



図-6 先天性心疾患のシミュレーション例。シミュレーションによる動脈血と静脈血の混合の様子。心室中隔欠損を通して酸素を含んだ動脈血が右室起始の大動脈に送り込まれる（左）。適用された手術。中隔欠損より大動脈にかけて人工血管により再建流路を構築（中）。シミュレーションによる術前，術後の血流の様子（右）。

は手術直後の状態に過ぎない。この点に関しても，リモデリング（線維方向の変化，心臓のサイズ，壁の厚みなど）のメカニズムを知ることは大変重要である。

文 献

- [1] S. Sugiura, T. Washio, A. Hatano, J. Okada, H. Watanabe, and T. Hisada, Multi-scale simulations of cardiac electrophysiology and mechanics using the University of Tokyo heart simulator, Prog Biophys. Mol. Biol., 110 (2012), pp. 380–389.
- [2] T. Washio, J. Okada, S. Sugiura, and T. Hisada, Approximation for cooperative interactions of a spatially-detailed cardiac sarcomere model, Cell. Mol. Bioeng., 5 (2012), pp. 113–125.
- [3] T. Washio, J. Okada, A. Takahashi, K. Yoneda, Y. Kadooka, S. Sugiura, and T. Hisada, Multiscale Heart Simulation with Cooperative Stochastic Cross-Bridge Dynamics and Cellular Structures, T. Multiscale Modeling & Simulation 2013 11: 4, pp. 965–999.